

**RECOMENDACIONES INICIALES EN EL MANEJO DE
HEPATITIS AGUDA GRAVE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN
PEDIATRÍA
AGOSTO 2022**



GOBIERNO
DE LA PROVINCIA
DEL NEUQUÉN

MINISTERIO DE SALUD

NEUQUÉN
PROVINCIA

JUNTOS
PODEMOS
MÁS

GOBIERNO DE LA PROVINCIA DEL NEUQUÉN

Gobernador de la Provincia del Neuquén

Cr. Omar Gutiérrez

Vicegobernador de la Provincia del Neuquén

Cr. Marcos Koopmann Irizar

Ministra de Salud

Dra. Andrea Peve

Subsecretario de Salud

Dr. Alejandro Ramella

**Título: Recomendaciones iniciales en el manejo de
hepatitis aguda grave de origen desconocido en
pediatría**

2022

AUTORES

Dirección Provincial de Organización de Establecimientos

Dirección General de Epidemiología e Información en Salud

Sector Serología y Laboratorio del Hospital Castro Rendón



LAS MALVINAS
SON ARGENTINAS

Antártida Argentina 1245 Ed. 3 | Neuquén capital
(0299) 449-5590/91 | www.saludneuquen.gov.ar



RECOMENDACIONES INICIALES EN EL MANEJO DE HEPATITIS AGUDA GRAVE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN PEDIATRÍA

Antecedentes

El 15 de abril de 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un alerta por un aumento de casos de hepatitis aguda grave de origen desconocido en Reino Unido en niños previamente sanos¹.

Hasta el 15 de mayo, se han notificado 429 casos probables en 22 países, incluyendo 26 niños que requirieron trasplante hepático. En la Región de las Américas, a la fecha, se notificaron a la OPS un total de 33 casos probables en 6 países².

En Argentina, al 16 de mayo y desde la implementación de la vigilancia el pasado 27 de abril de 2022, se han registrado en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0) 18 notificaciones al evento Hepatitis aguda grave de origen desconocido, de los cuales hasta el momento se clasificaron como probables 3 casos, 5 han sido descartados y 10 se encuentran en estudios³. Un niño recibió trasplante hepático.

Si bien se cuenta con varios estudios de investigación en curso, la información actualmente disponible por la OMS sobre epidemiología, laboratorio y clínica continúa siendo limitada y hasta el momento no se ha identificado el agente etiológico causante del evento. Son varias las hipótesis que se están investigando, entre ellas las que indican al Adenovirus (tipo F41 en particular) como uno de los agentes involucrados, junto con otras causas concomitantes. En este sentido, se está investigando el rol del SARS-CoV-2, ya sea como una coinfección o como una infección previa, en pacientes que adquieren infección por Adenovirus².

La presentación clínica es de una hepatitis aguda con transaminasas hepáticas marcadamente elevadas (mayor 500 U/l), frecuentemente con ictericia clínica, en ocasiones precedida por síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, vómitos. La mayoría no ha presentado fiebre. No se ha detectado ninguno de los virus que comúnmente causan hepatitis ni antecedentes de viajes u otras causas que justifiquen el cuadro. Respecto a la evolución, casi el 10 % han requerido trasplante de hígado⁴.

1. <https://www.paho.org/es/noticias/3-5-2022-preguntas-respuestas-hepatitis-aguda-grave-ninos>
2. <https://www.paho.org/es/documentos/hepatitis-aguda-grave-causa-desconocida-ninos-17-mayo-2022>
3. Recomendaciones para el estudio y vigilancia epidemiológica de hepatitis aguda grave de origen desconocido. Ministerio de Salud Argentina. 16 de mayo 2022.
4. <https://w>





Recomendaciones para el Equipo de Salud

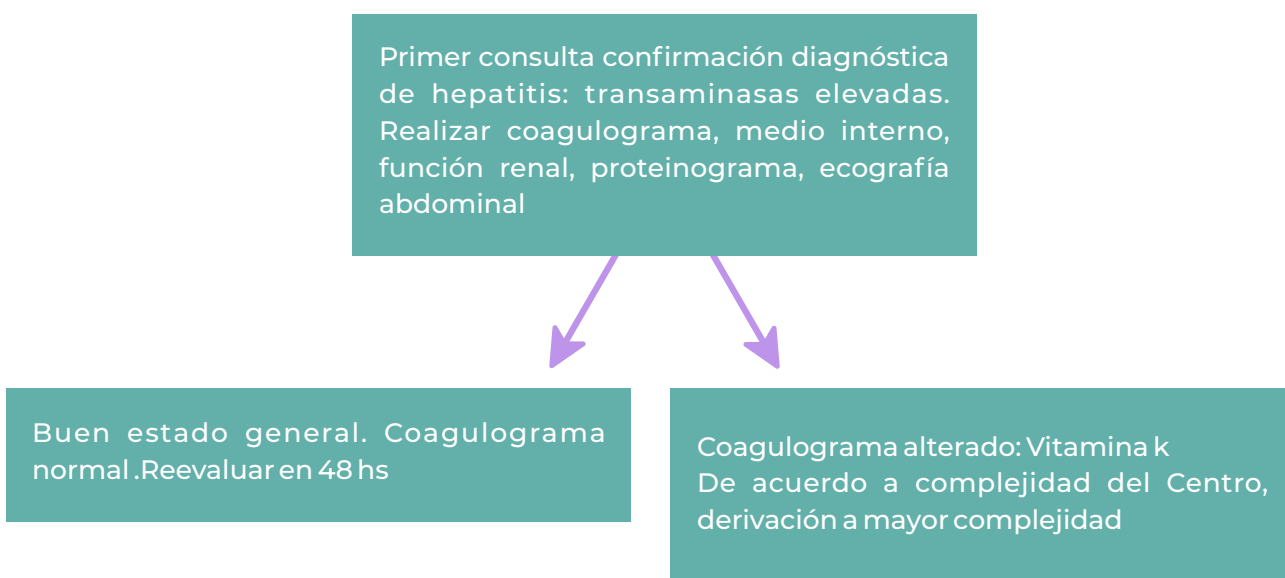
Ante un paciente con los signos y síntomas antes mencionados, es fundamental que se realice una completa anamnesis con antecedentes personales y familiares, habitacionales, consumo de medicamentos, plantas medicinales, disponibilidad de agua potable, presencia de animales de granja, roedores, antecedente de viajes, internaciones en el último mes, haber padecido COVID-19, transfusiones y cualquier otro antecedente de exposición ambiental de interés.

En presencia de un paciente con signos y síntomas compatibles con una hepatitis aguda debe realizarse un hepatograma a fin de confirmar el diagnóstico de hepatitis evidenciado por el aumento de transaminasas.

Una evolución poco frecuente pero temible de las hepatitis agudas, es el desarrollo de insuficiencia hepática. Es un síndrome de disfunción grave y repentino de los hepatocitos que lleva a un fallo de la función de síntesis y detoxificación, generando alteraciones en la coagulación, y en algunos casos encefalopatía hepática (EH).

Por ello, desde la primera consulta, es necesario realizar control de la función hepática: **tiempo o concentración de protrombina**, cuya alteración define insuficiencia hepática y modifica las estrategias de seguimiento y tratamiento. Se debe incluir además, exámenes de medio interno, función renal, serologías virales habituales, proteinograma y ecografía abdominal.

Tener en cuenta que si bien parecería ser una entidad de baja frecuencia es indispensable mantener el alerta ante la probabilidad de mala evolución que requiera su derivación a centro de mayor complejidad o centro de trasplante hepático.





Definición de insuficiencia hepática aguda en pediatría:

- Niños, niñas y adolescentes sin manifestaciones de enfermedad hepática crónica.
- Evidencia bioquímica de lesión hepática aguda (transaminasas elevadas).
- Coagulopatía irreversible con la administración de vitamina K parenteral, definida como tiempo de protrombina ≥ 15 segundos o razón internacional normalizada (RIN) $\geq 1,5$ en presencia de encefalopatía hepática (EH) o tiempo de protrombin ≥ 20 segundos o RIN ≥ 2 en pacientes sin EH.

En esta definición, el criterio de gravedad está determinado por la disfunción del hígado, es decir por la coagulopatía y encefalopatía hepática, y no por el valor de transaminasas.

En presencia de esta situación debe establecerse contacto con un centro de trasplante hepático.

Ante el alerta emitida por la OMS es importante profundizar los estudios diagnósticos a fin de identificar posibles etiologías infecciosas, tóxicas, autoinmunes o metabólicas.

Se deberán estudiar las hepatitis virales agudas (serologías A,B,C, D, (si correspondiera) y E, además de de CMV, EBV y VIH. Se debe considerar además los virus respiratorios (Influenza A y B, Adenovirus, SARS-CoV-2) y patógenos específicos gastrointestinales (coprocultivo, identificación de Adenovirus y rotavirus en materia fecal).

Dado que se encuentra en estudio la posible asociación entre hepatitis aguda grave pediátrica y Adenovirus tipo F41, se debe incluir este estudio en la investigación de los casos. **Ver ANEXO I**

Vigilancia epidemiológica

Objetivos

- Detectar en forma oportuna casos de hepatitis aguda grave de origen desconocido para su completa investigación y caracterización
- Reconocer posibles cambios en la frecuencia, distribución y población afectada.

Definiciones y clasificaciones de casos

Confirmado: No disponible en la actualidad.

Caso Probable: Toda persona de 16 años o menos que presenta una hepatitis aguda (no hepA-E) con transaminasas séricas >500 UI/L (AST o ALT) y concentración de protrombina $<50\%$, en la que se hayan descartado causas tóxicas, enfermedad hepáticas crónica, causas autoinmunes o metabólicas, o causas infecciosas bacterianas o virales.

Los casos con resultados positivos para adenovirus, Influenza y SARS-CoV-2, sin otra etiología conocida, deben ser notificados y serán evaluados para su clasificación final.

Caso Probable con adenovirus positivo: Todo caso que cumpla la definición de probable, en el que se haya detectado adenovirus.

Caso Pendiente de clasificación: Caso de hepatitis aguda grave que se encuentra a la espera de alguno de los resultados para el diagnóstico de hepatitis A-E o de las otras causas conocidas.





Caso Descartado: Caso de hepatitis aguda grave en el que se identificó una etiología conocida.

Notificación al Sistema Nacional de Vigilancia:

Modalidad de vigilancia: Nominal inmediata ante todo caso probable o pendiente de clasificación.

Grupo de eventos: Otros eventos de importancia para la Salud Pública.

Evento: Hepatitis aguda grave de etiología desconocida.

Todo **caso probable** asistido por cualquier **efector de salud público o privado debe ser notificado dentro de las 24 horas al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud**. Deberán notificarse todos los estudios de laboratorio realizados al caso (incluyendo las serologías negativas para hepatitis virales) en la sección Laboratorio de la ficha del SNVS2.0 y los antecedentes clínicos y epidemiológicos en las secciones correspondientes.

Recomendaciones para toma y envío de las muestras:

En todos los casos de hepatitis aguda grave de origen desconocido probables o pendientes de clasificación según las definiciones precedentes -y en el caso de que no puedan resolverse localmente los estudios necesarios para el diagnóstico de Hepatitis A-E o Adenovirus deberán recolectarse y enviarse las siguientes muestras al Laboratorio del Hospital Castro Rendón. En lo posible, deben ser enviadas dentro de los cinco primeros días de evolución del paciente.

En todos los casos es necesario acompañar las muestras con la ficha de notificación que se adjunta en anexo II

Una vez realizada la extracción de las muestras al paciente, deben ser enviadas al Laboratorio del Hospital Castro Rendón en forma inmediata. No conservar en el sitio de origen de las mismas, dado que solo se cuenta con 48 hs desde su extracción hasta que puedan ser entregadas en Malbrán.

Todo el material deberá enviarse refrigerado y correctamente rotulado en condiciones estándar de bioseguridad (triple envase).

- 1 tubo de sangre con EDTA (tubo primario, tapa lila), 5 ml
- 2 tubos de suero (tubo primario tapa amarilla con gel separador, centrifugado localmente antes del envío), 5 ml. Puede ser también plasma en tubos PPT (tubo primario, tapa blanca)
- Materia fecal fresca (poca cantidad, alrededor de 10 gr o dos cucharaditas de té) recogida en frasco estéril sin ningún agregado ni medio de transporte viral o bacteriano.
- Hisopado nasofaríngeo en medio de transporte viral o en 2 ml de solución





Las muestras deberán contar:

Con la notificación del caso y la derivación virtual registrada en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0) acompañadas de la Ficha de Notificación e Investigación Epidemiológica Hepatitis Aguda Grave de Origen Desconocido

FLUJOGRAMA PARA EL MANEJO DE CASOS Y NOTIFICACIÓN

Pacientes en investigación con clínica y laboratorio compatible con Hepatitis aguda grave en **Hospitales Públicos Provinciales**

Notificación

- SNVS: " caso pendiente de clasificación"
- Completar ficha de notificación.
- Cargar derivación con destino HPN Dr. Castro Rendón

Derivación de muestras biológicas

- Se requieren: 1 tubo Edta, 2 tubos de suero ó PPT, Materia fecal fresca, hisopado nasofaríngeo. Rotulación de todo el material, triple envase.
- Dar aviso de envío al sector de serología HPN (minimizar tiempos de traslado).

HPN Sector serología

- HPN recepciona el material biológico desde Hospitales de menor complejidad y ficha de notificación correspondientes.
- Gestionar derivación de muestras al Laboratorio Nacional de Referencia para Hepatitis Virales del INEI- ANLIS Carlos Malbrán: derivaciones@anlis.gob.ar.
- Al momento de la derivación notificar y cargar en SNVS resultados obtenidos en HPN si estuvieran disponibles.
- Realizar serología para hepatitis virales (A, B, C) y CMV EBV (VER FLUJOGRAMA2)

Recordar

Notificar en SNVS

Caso pendiente de clasificación: Caso de hepatitis aguda grave que se encuentra a la espera de alguno de los resultados para el diagnóstico de hepatitis A- E o de las otras causas conocidas





Pacientes en investigación con clínica y laboratorio compatible con Hepatitis aguda grave en **Instituciones Privadas**.

Las Instituciones Privadas deberán realizar las serologías e informar los resultados obtenidos en SNVS. El sector de serología de HPN, solo gestionará la derivación al Laboratorio Nacional de Referencia constatando la presencia de todo el material biológico requerido y ficha de notificación correspondiente.

Notificación

- Notificar en el SNVS el evento
- Notificar los resultados obtenidos por el laboratorio de origen en el SNVS
- Notificar la derivación al HPN Dr. Castro Rendón

Derivación de muestras biológicas

- Enviar ficha de recolección de datos para notificación e investigación. En la misma indicar determinaciones realizadas en laboratorio origen
- Muestras biológicas requeridas:
- **Tubo Sangre con EDTA** (tubo primario, tapa lila), 5 ml (cantidad: 1 tubo).
- **Suero** (tubo primario tapa amarilla con gel separador, centrifugado localmente antes del envío), 5 ml. Puede ser también plasma en tubos PPT (tubo primario, tapa blanca).
- **Materia fecal fresca:** poca cantidad, alrededor de 10 gr o dos cucharaditas de té recogida en frasco estéril sin ningún agregado
- **Hisopado nasofaríngeo** en medio de transporte viral o en 2 ml o en 2 ml de solución fisiológica.
- Rotulación de todo el material, triple envase.
- Coordinar el envío con sector de Serología HPN

HPN Sector serología

- Recepción y constatar la presencia de todas las muestras y requisitos indicados por el Laboratorio nacional de Referencia
- Gestión del envío
- Notificación de la derivación

Datos de contacto

Sector Serología Hospital Provincial Neuquén Dr. Castro Rendón Tel: 2994490800 interno 298

Email: serologiahpn@hotmail.com

Referente Bioquímica de la Red de Hepatitis Virales: Bq. Pera Vallejos Daiana Profesionales Sector Serología

Bq. Calderón M. Alejandra Bq. Calgaro Lucia

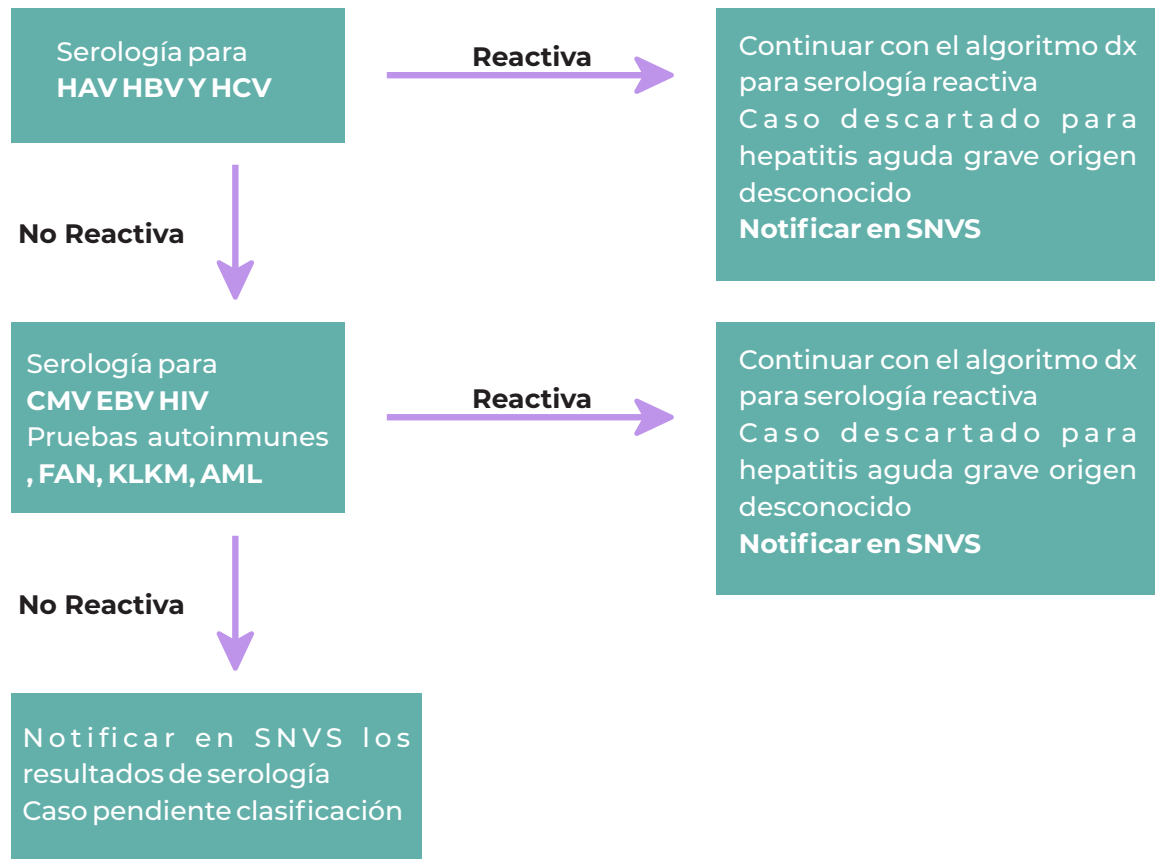
Bq. Chaki Susana

Bq. Pera Vallejos Daiana





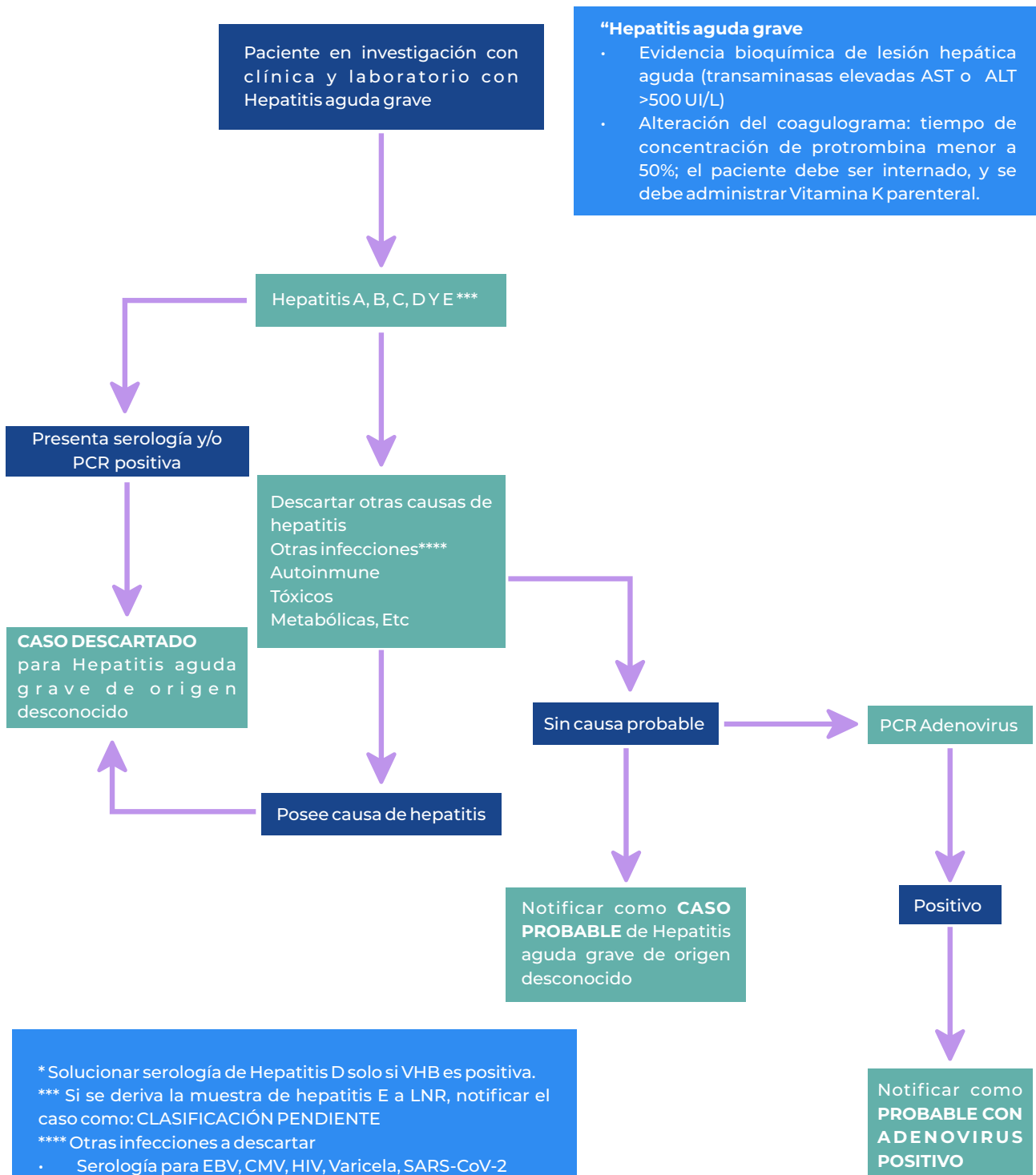
Flujograma 2: Protocolo de trabajo Sector Serología HPN





Anexo I

Flujograma para el manejo de casos y notificación



"Hepatitis aguda grave"

- Evidencia bioquímica de lesión hepática aguda (transaminasas elevadas AST o ALT >500 UI/L)
- Alteración del coagulograma: tiempo de concentración de protrombina menor a 50%; el paciente debe ser internado, y se debe administrar Vitamina K parenteral.

* Solucionar serología de Hepatitis D solo si VHB es positiva.
 *** Si se deriva la muestra de hepatitis E a LNR, notificar el caso como: CLASIFICACIÓN PENDIENTE
 **** Otras infecciones a descartar

- Serología para EBV, CMV, HIV, Varicela, SARS-CoV-2
- PCR para herpes 6, EBV, CMV, herpes simple, enterovirus, adenovirus, parvovirus, Influenza.
- Serología Brucella spp, Bartonella henselae, Borrelia burgdorferi (si es epidemiológicamente apropiado)
- PCR en orina Leptospira





IDENTIFICACIÓN DE LA INSTITUCIÓN

Establecimiento notificador: _____
 Localidad: _____ Provincia: _____ Fecha de notificación: ____/____/____
 Apellido y nombre de notificador: _____ Rol: _____
 Telefono: _____ Correo electrónico: _____ Firma: _____

IDENTIFICACIÓN DEL CASO

Tipo de documento: DNI DE IND N°: _____ Apellido y Nombre: _____
 Teléfono: _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____ Edad: _____ Persona gestante: SI NO
 Lugar de residencia: Provincia: _____ Departamento: _____ Localidad: _____
 Domicilio: Calle/Mza: _____ N°: _____ Piso: _____ Dpto: _____ Cód postal: _____

Caso probable: Toda persona de 16 o menos que presenta una hepatitis aguda (no hepA-E) con transaminasas séricas >500 UI/L (AST o ALT) y concentración de protrombina <50%, y en la que se hayan descartado causas tóxicas, enfermedades hepática crónica, causas autoinmunes o metabólicas, infecciones bacterianas y sin resultados positivos para otros virus.
Caso probable con adenovirus positivo: Casos probables en el que se haya detectado adenovirus.
Caso pendiente de clasificación: Caso de hepatitis aguda grave que se encuentra a la espera de alguno de los resultados para el diagnóstico de hepatitis A-E o de las otras causas conocidas.
Caso descartado: Caso de hepatitis aguda grave en el que se identificó una etiología conocida.

Datos de vacunación		
Vacuna contra	Cant. Dosis	Fecha de última dosis
SARS CoV-2		
Hepatitis A		
Hepatitis B		

INFORMACIÓN CLÍNICA

Signos y síntomas (marcar con X lo que corresponda)						Laboratorio Clínico	
Ictericia		Diarrea		Vómito		ALAT	
Coluria		Dolor abdominal		Fiebre		ASAT	
Acolia		Hepatomegalia		Astenia		Bilirrubina total	
Hemorragia		Esplenomegalia		Ascitis		Bilirrubina directa	
Prurito		Encefalopatía		Respiratorios		Concentración de protrombina	
Otros						Tiempo de protrombina	

	SI	NO	FECHA		SI	NO		SI	NO
Fecha de inicio de síntomas				¿Se descartaron causas tóxicas?			¿Se descartaron causas infecciosas?		
¿Paciente internado?				¿Se descartaron causas metabólicas?			¿Se descartaron otras causas ?		
¿Paciente internado en UTI?				¿Se descartaron causas inmunológicas?			¿Se está evaluando trasplante?		

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

Antecedentes	SI	NO	Detallar
Viajes en las últimas 4 semanas (lugares y fechas)			
Consumo de medicamentos y otras sustancias en los últimos 3 meses			
Consumo de hiervas folklóricas (tipo, cantidad y tiempo)			
Provisión de agua segura en el domicilio			
Adecuada disposición de excretas en el domicilio			
¿Tuvo COVID-19 previamente? (fechas)			
Recibió transfusiones, hemoderivados o trasplante de órganos sólidos o medula ósea y/o tratamiento odontológico previo			
¿Estuvo en internación en las últimas 4 semanas?			
¿Otros antecedentes de riesgo? (exposición ambiental, alimentos de riesgo, etc)			





IDENTIFICACIÓN DEL CASO

Marcador etiológico en laboratorio local (indica resultado +0-)				Muestra derivada al LNR			
antiHAV-IgM		RNA-HCV		RNA-HEV (suero)		Sangre entera con EDTA (1)	FTM
antiHAV-IgG		antiSARSCoV-2 IgG antiN		RNA-HEV (materia fecal)		Suero (2)	
HBsAg		antiSARSCoV-2 IgG antiS		Adenovirus (suero)		Materia fecal fresca (3)	
antiHBc-IgM		antiHEV-IgM		Adenovirus (materia fecal)		Hisopado nasofaríngeo (4)	
antiHCV		antiHEV-IgG		Adenovirus (HNF)		Biopsia	

1. (tubo primario, tapa lila), 5ml; 2. (tubo primario tapa amarilla con gel separador, centrifugado localmente antes del envío), 5ml. Puede ser también plasma en tubos PPT (tubo primario, tapa blanca); 3. (poca cantidad, alrededor de 10 gr o dos cucharaditas de té) - recogida en frasco estéril sin ningún agregado ni medio de transporte viral o bacteriano. 4. en medio de transporte viral o en 2 ml de solución fisiológica. Enviar todo el material refrigerado y correctamente rotulado en condiciones estándar de bioseguridad (triple envase).

CLASIFICACIÓN DEL CASO

Caso probable

Caso probable con Adenovirus positivo

Pendiente de clasificación

Caso descartado

Nombre y Apellido del notificador: _____

Firma: _____

